

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

27.11.2004

EPO 4 / 52792

PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	13 DEC 2004
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
 einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 52 602.1
Anmeldetag: 11. November 2003
Anmelder/Inhaber: ROVI GmbH & Co Kosmetische
 Rohstoffe KG, 36381 Schlüchtern/DE
Bezeichnung: Kosmetisches oder therapeutisches
 Kombinationspräparat
IPC: A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
 sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 18. November 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

Stanschus

Dr. Dieter Weber *Dipl.-Chem.*

Klaus Seiffert *Dipl.-Phys.*

Dr. Winfried Lieke *Dipl.-Phys.*

Dr. Roland Weber *Dipl.-Chem.*

Weber, Seiffert, Lieke · Patentanwälte · Postfach 6145 · 65051 Wiesbaden

Deutsches Patent- und Markenamt
Zweibrückenstr. 12

80331 München

Patentanwälte
European Patent Attorneys

Taunusstraße 5a
65183 Wiesbaden
Postfach 6145 · 65051 Wiesbaden
Telefon 0611 / 99 174-0
Telefax 0611 / 99 174-50
E-Mail: mail@WSL-Patent.de

Datum: 06. November 2003
RW-HI/DL

Unsere Akte: #ROVI 103-03-DE

5

ROVI GmbH & Co.
Kosmetische Rohstoffe KG
Breitwiesenstr. 1

36381 Schlüchtern

10

Kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen.

20

Die Gefäßwände des Blutkreislaufs sind kontinuierlich einer hohen Belastung ausgesetzt. Im arteriellen System werden durch die aktive Pumptätigkeit des Herzens hohe Drücke aufgebaut. Im venösen System kommt es vor allem in den Extremitäten leicht zu einem Rückstau des transportierten Blutes, da der Transport zum großen Teil entgegen der Schwerkraft stattfindet. Im Kapillarsystem (auch als Endstrombahn bezeichnet) wird dem Blutstrom aufgrund des extrem geringen Durchmessers der Kapillaren ein erheblicher Widerstand entgegengesetzt. Die Blutbewegung in der Endstrombahn wird auch als Mikrozirkulation bezeichnet, wobei die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf ca. 0,5 mm/Sek. abfällt.

25

Im wesentlichen bestehen Blutgefäße aus drei Schichten. Die innerste Schicht bildet ein einschichtiges Plattenepithel (Endothel) mit aufgelagerter Basalmembran, wobei „einschichtig“ bedeutet, daß es sich in der Regel tatsächlich nur um eine einzige Zellschicht handelt. Die mittlere

Schicht besteht im wesentlichen aus glatter Muskulatur und elastischen Fasern. Während die Muskulatur für die Verengung bzw. Erweiterung der Gefäße verantwortlich ist, sorgen die Fasern für ihre Elastizität. Die äußerste Schicht ist ebenfalls elastisch und besteht im wesentlichen aus Bindegewebe. Ein Unterscheidungsmerkmal für Arterien und Venen ist, daß die Muskelschicht bei Arterien deutlich dicker ausgebildet ist. Die Muskelschicht der Venen ist dementsprechend dünner, sie kann zum Teil auch ganz fehlen und findet sich vor allem bei den großen Venen.

5

Die Beeinträchtigung der Stabilität der Gefäßwände führt in der Regel zu einer Abnahme der Gefäßwanddichtigkeit, was eine Reihe von verschiedenen Symptomen zur Folge haben kann. Die diffuse, meist schmerzlose Ansammlung von aus dem Gefäßsystem ausgetretener seröser Flüssigkeit in den Gewebsspalten verschiedener Gewebe wird als Gewebswassersucht bzw.

10 Ödem bezeichnet. Ein eiweißarmes Ödem entsteht zum Beispiel durch eine Erhöhung des intravasalen hydrostatischen Drucks oder durch eine Erniedrigung des intravasalen kolloidosmotischen Drucks. Ein eiweißreiches Ödem ist die Folge der Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität. Die Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität geht häufig mit einer Dilatation einher und kommt unter anderem im Rahmen von Entzündungen vor. Bei einer lokalen Entzündungsreaktion kommt es zur Transsudation von Plasma und ebenfalls zur Transmigration von Blutzellen.

15

20 Ein Hämatom bzw. Bluterguß ist eine traumatisch bedingte Blutansammlung außerhalb der Gefäße (Blutextravasat). Das Hämatom kann sich im Gewebe oder in einem vorgebildeten Hohlraum ausbilden, wo es allmählich gerinnt und teilweise bindegewebsartig durchwachsen wird.

Als Hämatom der Körperoberfläche mit den typischen farblichen Veränderungen ist das subkutane Hämatom, ein Bluterguß im Unterhautgewebe, bekannt. Infolge des Hämoglobinabbaus kommt es zu der charakteristischen Verfärbung der anfangs blau-roten Blutflecken zu gelblich-grünlichen Blutbeulen. Neben den Hämatomen, die durch mechanische Beeinträchtigung (vor allem stumpfes Trauma durch Stoßen an harten Gegenständen) entstehen, können sich Blutergüsse auch aufgrund einer Überbelastung des Kapillarsystems infolge von z. B. Stress ausbilden. Ein solches Hämatom kann sich z. B. im unteren Augenlid ausbilden und zu umgangssprachlich als „Dunkle Augenränder“ oder „Ringe unter den Augen“ bezeichneten dunklen Schatten führen.

30

35 Bei der Ausbildung dieser dunklen Schatten muß nicht zwingend Blut aus den Gefäßen austreten. Auch der sehr langsame Blutfluß und die gleichzeitige Abreicherung des Sauerstoffs im Blut, einhergehend mit der für venöses Blut charakteristischen, dunkleren Färbung, kann Ursache für solche Schatten sein. Ähnlich verhält es sich bei den umgangssprachlich als „Besenrei-

ser“ oder „Hexenbesen“ bezeichneten hellrot bis dunkelvioletten gefärbten Äderchen, die zum Beispiel an den Beinen häufig zu beobachten sind.

Die oben beschriebenen Symptome werden häufig unter dem Begriff venöse Insuffizienz zusammengefaßt. Venöse Insuffizienz geht oft mit Schmerzen, Spannungs- und Schweregefühl einher. In den Beinen können auch Schwellungen ausgeprägt sein, besonders abends und an heißen Tagen. Durch die Wassereinlagerung kommt es ferner zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Im folgenden wird der Symptomenkomplex, der aufgrund einer erhöhten Gefäßwandpermeabilität mit der Ausbildung von Hämatomen und Ödemen im Gewebe einhergeht, als Gefäßwandinsuffizienz bezeichnet und umfaßt damit sowohl das venöse als auch das arterielle System.

Auch wenn wissenschaftlich noch nicht ganz geklärt ist, warum Gefäßwände, wie zum Beispiel im unteren Augenlid, schwach werden, sind für die prophylaktische bzw. therapeutische Behandlung von Symptomen, die durch Störungen der Gefäßwandstabilität bedingt sind, aus dem Stand der Technik einige Wirkstoffe bekannt. Zu diesen Wirkstoffen zählen unter anderem Naturstoffe aus den Gruppen der Polyphenole (z.B. Flavonoide) und Triterpene (Saponine). Diese werden als Reinsubstanzen, Stoffgemische bzw. Pflanzenextrakte in Form von Tees, Tabletten, Cremes oder Gelen verabreicht.

Zu den wirksamen Flavonoiden zählt das Rutin, eine Verbindung, die unter anderem aus dem Buchweizen bekannt ist. Neben dem Rutin (auch als Rutosid bezeichnet) werden auch Derivate wie z. B. das Troxerutin (Trihydroxyethylrutin) verwendet sowie weitere partialsynthetisch gewonnene Hydroxyglycoside. Das Flavonoid Rutin findet sich unter anderem im Kraut des Buchweizens (*Fagopyrum esculentum*). Weitere Wirkstoffe, die in die Gruppe der Flavonoide fallen, sind die Anthocyan- und Flavonoidgemische aus Präparaten, die definierte Extrakte des roten Weinlaubs enthalten, und das Diosmin, das unter anderem aus den Schalen von Zitrusfrüchten gewonnen wird.

Zu den vasoprotektiv wirkenden Saponinen zählen die Ruscogenine aus dem Mäusedorn (*Ruscus aculeatus*) und das Saponingemisch Aescin aus den Samen der Rosskastanie (*Aesculus hippocastanum*).

Das Prinzip der aus dem Stand der Technik bekannten Präparate zur Behandlung von Gefäßwandinsuffizienz besteht vor allem darin, mit den oben genannten Wirkstoffen lediglich die Stabilität der Gefäßwände zu erhöhen und so ihre Permeabilität für feste und flüssige Blutbestand-

teile zu verringern. So beruht die membranstabilisierende Wirkung der Flavonoide vom Rutin-Typ vermutlich auf der Hemmung der Hyaluronidase. Die Hyaluronsäure ist einer der membranstabilisierenden Bestandteile der Bindegewebsschicht. Die Hyaluronidase ist ein körpereigenes Enzym, das den Abbau der Hyaluronsäure im Bindegewebe katalysiert, und die Hemmung dieses Enzyms führt zu einer Verschiebung des enzymatischen Gleichgewichts mit der Folge, daß die körpereigenen Prozesse, die die Membranstabilität erhöhen, das Gleichgewicht dominieren. Die Ruscogenine wirken tonisierend auf die Venen, während bei den Arterien eher die Dilatation gefördert wird. Außerdem hemmen Ruscogenine *in vitro* deutlich das Enzym Elastase. Die Elastase wird für die hydrolytische Spaltung der extrazellulären Matrix und der Endothelzellen 10 membranen an den Gefäßen verantwortlich gemacht. Das Saponingemisch Aescin hemmt ebenfalls die Elastase und zusätzlich die Collagenase, die den Abbau der Bindegewebsgrundsubstanz Collagen katalysiert. Aescin weist signifikante vasoprotektive (Stärkung schwacher Venen) und venentonisierende Effekte (Vorbeugung von Gefäßundichtigkeiten) auf. In klinischen Studien mit Patienten, die an chronischer venöser Insuffizienz (CVI) leiden, wurde gezeigt, daß Aescin die Stabilität der Kapillaren verbessert.

Ein Problem ist, daß die oben genannten Wirkstoffe in ihrer ursprünglichen Form sehr polar sind, und bei den genannten Applikationsformen ist es zweifelhaft, ob der Wirkstoff in allen Fällen tatsächlich an den gewünschten Wirkort gelangt, um dort seine Wirkung zu entfalten. Ein weiteres Problem der derzeit verfügbaren Präparate ist, daß der Symptomenkomplex, der Gefäßwandinsuffizienz, der unter anderem mit Hämatomen bzw. Ödemen einhergeht, in der Regel nur mit Wirkstoffen behandelt wird, die vasoprotektive bzw. venentonisierende Eigenschaften haben.

Es besteht daher der Bedarf für ein Präparat, dessen Wirkungen möglichst den ganzen Symptomenkomplex, der mit Gefäßwandinsuffizienz einhergeht, abdeckt. Hierbei soll das Präparat gewährleisten, daß die Wirkstoffe tatsächlich den gewünschten Wirkort erreichen, um dort ihre Wirkung zu entfalten.

- 30 Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung gelöst durch ein kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen, die aus wenigstens zwei der Gruppen (a) Antikoagulantien, (b) Vasoprotektiva und (c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt sind.
- 35 Antikoagulantien sind Stoffe, die die Blutgerinnung hemmen. Um z. B. die Auflösung eines Blutgerinnsels oder eines Hämatoms zu beschleunigen, ist der Einsatz von Antikoagulantien vor-

teilhaft. Die Funktion der Vasoprotektiva ist vor allem eine prophylaktische und bewirkt eine Stabilisierung der Gefäßwand, was eine Verbesserung der Gefäßwanddichte und eine Verringerung der Permeabilität für Blutbestandteile zur Folge hat. Mikrozirkulationsfördernde Stoffe stimulieren die Durchblutung im Kapillarbereich der sogenannten Endstrombahn. Diese Durch-

5 blutungsförderung ist insbesondere vorteilhaft für die Prozesse, die beim Abbau von Hämatomen und Ödemen auftreten. Die Kombination der genannten Wirkstoffgruppen untereinander gemäß der vorliegenden Erfindung liefert eine Vielzahl von vorteilhaften Wirkstoffkombinationen für die kosmetische bzw. prophylaktische oder therapeutische Anwendung bei Symptomenkomplexen, die mit der Ausbildung von Ödemen oder Hämatomen einhergehen, wie z.B. der

10 Gefäßwandinsuffizienz.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden diese Wirkstoffe mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden kombiniert. Dieses Trägersystem dient im wesentlichen als Transportsystem für die genannten Wirkstoffkombinationen. Dieses erfindungsgemäße Transportsystem gewährleistet, daß die Wirkstoffe bei ihrer Anwendung tatsächlich an den gewünschten Wirkort gelangen, um dort ihre Wirkung zu entfalten.

Eine der vorteilhaften Wirkstoffkombinationen gemäß der Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und Vasoprotektiva (b) ausgewählt sind. Die Kombination von Vasoprotektiva und Antikoagulantien ist von daher vorteilhaft, da durch die Vasoprotektiva prophylaktisch und gegebenenfalls auch therapeutisch die Stabilität der Gefäßwände erhöht wird, während die Antikoagulantien lokal die Ausbildung von Hämatomen und Gerinnseln verhindern und den Abbau von gegebenenfalls bereits vorhandenen Gerinnseln bzw. Hämatomen fördern.

Eine weitere bevorzugte Kombination der Wirkstoffe besteht darin, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind. Hierbei wird die blutgerinnungshemmende Wirkung der Antikoagulantien vorteilhaft durch die durchblutungsfördernde Wirkung der mikrozirkulationsfördernden Stoffe gefördert.

30

Bei einer weiteren Ausführungform der vorliegenden Erfindung sind die Wirkstoffe aus den Gruppen Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt. Diese Kombination ermöglicht es, die Mikrozirkulation zu steigern, und gleichzeitig durch die gefäßwandstabilisierende Wirkung der Vasoprotektiva zu gewährleisten, das die Durchblutungsförderung nicht mit einer gesteigerten Transsudation einhergeht.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a), Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind. Die Dreifachkombination dieser Wirkstoffe stellt eine optimale Wirkstoffkombination für die kosmetische bzw. prophylaktische oder therapeutische Behandlung von Symptomenkomplexen dar, die mit der Ausbildung von Ödemen oder Hämatomen einhergehen, wie z.B. der Gefäßwandinsuffizienz.

Das Trägersystem des Kombinationspräparates ist vorzugsweise vesikulär. Unter einem vesikulären Trägersystem aus membranbildenden Lipiden werden im Sinne der vorliegenden Erfindung Doppelschichtmembranvesikel bzw. einschichtige Nanopartikel verstanden. Zu den Doppel- bzw. auch mehrschichtigen Vesikeln zählen auch die sogenannten Liposome. Hierbei können die Wirkstoffe sowohl im Innenraum der Vesikel in einer Lösung vorliegen, als auch in oder zwischen den Schichten eingelagert vorliegen. Darüber hinaus kann das Trägersystem auch im Sinne der Erfindung im nichtvesikulären Zustand, z. B. als Aggregat von mehreren Schichten, als Trägersystem für die Wirkstoffe fungieren.

Die membranbildenden Lipide des Trägersystems des erfindungsgemäßen Kombinationspräparats umfassen vorzugsweise die membranbildenden Lipide aus den Gruppen der Phospholipide, Ceramide und Diacylglykoside. Wenn es zweckmäßig erscheint, können membranbildende Lipide aus verschiedenen Gruppen in Form von Gemischen miteinander kombiniert werden.

Bei der Verwendung von Gemischen verschiedener Stoffe aus den Gruppen der membranbildenden Lipide ist es bevorzugt, wenn die membranbildenden Lipide wenigstens 70 Gew.-% Phosphatidylcholin enthalten. Besonders bevorzugt ist es, wenn die membranbildenden Lipide etwa 80 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin enthalten. Der Anteil an Phosphatidylcholin an den membranbildenden Lipiden beeinflußt entscheidend die Transporteigenschaften und die Stabilität des Trägersystems. Phosphatidylcholingehalte von unter etwa 70 Gew.-% liefern ein Trägersystem, das in vesikulärer Form unzureichende Vesikelstabilität aufweist. Je nach zu transportierendem Wirkstoff oder transportierenden Wirkstoffen und je nach erforderlichem Wirkort, an dem die Wirkstoffe freigesetzt werden sollen, um dort ihre Wirkung zu entfalten, kann der Gew.-%-Anteil an Phosphatidylcholin variiert werden. Bei einem Phosphatidylcholinanteil von etwa 80 Gew.-% penetriert das Trägersystem mit den Wirkstoffen die Haut und setzt dort mit Tiefenwirkung sowohl hydrophile als auch lipophile Wirkstoffe frei. Bei einer Erhöhung des Phosphatidylcholingehalts im Trägersystem über 80% nimmt die Tiefenwirkung schrittweise ab. Dies kann gewünscht sein, für den Fall, daß eine ausgesprochen tiefe Wirkung der Wirkstoffe nicht erfor-

derlich ist, sondern daß die Wirkstoffe ihre Wirkung eher in den weiter oben liegenden Schichten entfalten sollen.

Die für das erfindungsgemäße Kombinationspräparat in Betracht kommenden Antikoagulantien 5 umfassen Heparine, Fucoidane, Hirudine, Cumarine und Gemische davon. Man unterscheidet zwischen direkten Antikoagulantien, die unmittelbar mit den Gerinnungsfaktoren wechselwirken, und indirekten Antikoagulantien, die die Synthese von Gerinnungsfaktoren unterbinden. Alle diese Substanzen verhindern die Bildung von Blutgerinnseln und erleichtern damit die Durchblutung v.a. im Kapillarbereich. Für die dermale Applikation werden vor allem die direkt agierenden Makromoleküle wie Heparine, Fucoidane und Hirudine sowie synthetisch hergestellte niedermolekulare Pentapeptide eingesetzt. Ein Beispiel für ein indirektes Antikoagulans ist die 10 Acetylsalicylsäure.

Unter Heparinen werden gemäß der vorliegenden Erfindung sowohl hochmolekulare als auch 15 niedermolekulare Heparine verstanden sowie vergleichbar wirkende Verbindungen, die z. B. Antithrombin III oder den Blutgerinnungsfaktor Xa hemmen. Die erfindungsgemäßen Fucoidane umfassen ebenfalls die hochmolekularen und niedermolekularen Fucoidane. Unter Hirudin werden gemäß der vorliegenden Erfindung Hirudine aus Blutegelextrakten, sowie die Rohextrakte 20 bzw. auch gereinigte Extrakte von Blutegeln, kleinere Hirudine und gentechnologisch hergestellte, rekombinante (r-)Hirudine sowie andere Substanzen, die das aktive Zentrum von Thrombin blockieren, verstanden. Die Bezeichnung Cumarin umfaßt gemäß der Erfindung Antikoagulantien vom Cumarintyp, vom Cumarin abgeleitete Hemmstoffe der Blutgerinnung und andere Wirkstoffe, deren Wirkung auf der Strukturähnlichkeit mit dem Vitamin K (kompetitive Hemmung) basieren.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist als Antikoagulans Fucoidan enthalten. Besonders bevorzugt ist ein Fucoidangehalt in einer Menge von 0,1 bis 10 30 Gew.-%. Unterhalb von etwa 0,1 Gew.-% wird keine zufriedenstellende Wirksamkeit festgestellt, während oberhalb von 10 Gew.-% die Löslichkeit der begrenzende Faktor ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist als Antikoagulans niedermolekulares Fucoidan (LMD) enthalten. Besonders bevorzugt ist hierbei eine Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%.

Ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat enthält vorzugsweise Vasoprotektiva, die Aescin, Rutin, Diosmin, Ruscogenin und Gemische davon umfassen. Unter Aescin werden gemäß 35 der vorliegenden Erfindung Saponine und Saponingemische vom Aescintyp verstanden. Zusätzlich umfaßt der Begriff auch Roßkastaniensamentrockenextrakte, die auf Aescin

sätzlich umfaßt der Begriff auch Roßkastaniensamentrockenextrakte, die auf Aescin standardisiert sind. Mit Rutin werden sowohl Rutin selbst als auch weitere Rutoside, Oxyrutine, wie z. B. Troxerutin, sowie weitere Hydroxyethylrutoside und partialsynthetisch gewonnene Hydroxyglycoside des Rutins verstanden. Die Bezeichnung Ruscogenin umfaßt Stoffe aus der Gruppe der Ruscogenin-Saponine sowie auf Ruscogenine standardisierte Extrakte des Mäusedorns. Darüber hinaus kommen als Vasoprotektiva auch definierte Extrakte des roten Weinlaubs in Betracht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Kombinationspräparat 10 als Vasoprotektivum Aescin. Besonders bevorzugt ist ein Aescingehalt von 0,1 - 7 Gew.-%. Im Bereich von weniger als 0,1 Gew.-% ist kein hinreichender vasoprotektiver Effekt feststellbar und oberhalb von 7 Gew.-% treten Löslichkeitsprobleme auf.

Bei einem der bevorzugten Kombinationspräparate gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen 15 die mikrozirkulationsfördernden Stoffe Koffein, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Buflomedil sowie Ginkgowirkstoffe und Gemische davon. Unter Ginkgowirkstoffen werden in diesem Zusammenhang standardisierte Extrakte von Ginkgo sowie daraus gewonnene mikrozirkulationsfördernde Fraktionen oder Reinsubstanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates ist 20 als mikrozirkulationsfördernder Stoff Koffein enthalten. Besonders bevorzugt ist hierbei ein Gehalt von 0,1 bis 2 Gew.-%. Unterhalb von etwa 0,1 Gew.-% tritt keine vorteilhafte Wirkung auf, während oberhalb von 2 Gew.-% Löslichkeitsprobleme auftauchen.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates enthält Aescin, vorzugsweise in einer Menge von 4,0 bis 6,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 5,0 Gew.-%, niedermolekulares Fucoidan, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 30 3,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 2,0 Gew.-%, und Koffein, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 1,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,0 Gew.-%. Die Kombination dieser drei Wirkstoffe aus insgesamt drei verschiedenen Wirkstoffgruppen liefert in den angegebenen Gehalten im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Trägersystem ein Kombinationspräparat, das für die kosmetische bzw. prophylaktische oder therapeutische Anwendung zur Behandlung von Symptomenkomplexen optimiert ist, die mit der Ausbildung von Ödemen oder Hämatomen einhergehen, wie z.B. der Gefäßwandinsuffizienz.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Kombinationspräparates gemäß der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem Linolsäure in stabilisierter Form, vorzugsweise in einem Gehalt von 2,5 bis 4,5 Gew.-% enthält. Unter Linolsäure in stabilisierter Form wird in diesem Zusammenhang verstanden, daß die Linolsäure als Bestandteil des Trägersystems in dem
5 Trägersystem stabilisiert ist. Das heißt, stabilisierte Linolsäure liegt hier in Form des Fettsäurebestandteils Linolsäure der Membranlipide gebunden vor. Dadurch wird verhindert, daß die Linolsäure durch körpereigene Prozesse chemisch modifiziert wird und so ihre Wirkung verliert. Linolsäure ist eine der unter der Bezeichnung Vitamin F zusammengefaßten, essentiellen Fett-
10 säuren. Diese sind unter anderem Bestandteil der Membranbausteine der menschlichen Haut, und die Zuführung von zusätzlicher Linolsäure verlangsamt die Alterungsprozesse (z. B. Faltenbildung) der menschlichen Haut.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Kombinationspräparat neben den genannten Wirkstoffen weiterhin wenigstens einen Thermorezeptor-Agonisten, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die natürliches oder synthetisches Capsaicin,
15 bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.-% und Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Nicotinsäureester oder Gemische davon, bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-%, umfaßt. Die Funktion des Thermorezeptor-Agonisten im Kombinationspräparat ist
20 es, bei der Anwendung über die Anregung der Thermorezeptoren einen durchblutungsfördernden Effekt für die behandelte Körperstelle zu erzielen. Zusätzlich zur Wirkung eines enthaltenen mikrozirkulationsfördernden Mittels wird hierdurch auch die Durchblutung in größeren Blutgefäßen gefördert. Für die Verwendung eines erfindungsgemäßen Kombinationspräparates am Auge ist aufgrund der großen Empfindlichkeit des Auges gegebenenfalls von der Zugabe eines Thermorezeptor-Agonisten abzusehen. Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat mit Thermorezeptor-Agonisten eignet sich jedoch beispielsweise mit Vorteil zur Behandlung von Gefäßinsuffizienz in Raucherbeinen.

Um das erfindungsgemäße Kombinationspräparat zu konservieren, enthält eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung 10 - 25 Gew.-% Ethanol.
30

Zur Herstellung eines Kombinationspräparates gemäß der vorliegenden Erfindung werden zunächst die wasserlöslichen Wirkstoffe aus den oben genannten Gruppen der Antikoagulantien, Vasoprotektiva, mikrozirkulationsfördernden Stoffen und/oder Thermorezeptor-Agonisten in entsprechenden Mengen unter Rühren in Wasser bei maximal 40°C klar gelöst. In einem weiteren Vorbereitungsschritt werden die fettlöslichen Wirkstoffe aus den oben genannten Gruppen der
35

Antikoagulantien, Vasoprotektiva, mikrozirkulationsfördernden Stoffe und/oder Thermorezeptor-Agonisten in entsprechenden Mengen unter Röhren in einer ethanolischen Lecithinlösung bei maximal 50°C klar gelöst. Die beiden vorbereiteten Lösungen werden langsam unter Turraxieren (= Homogenisieren unter Verwendung eines Turrax-Homogenisators) zusammengeführt und anschließend durch Hochdruckhomogenisation, Extrusion und/oder anderweitige mechanische Zerkleinerung auf eine Vesikeldurchmessergröße von maximal 500 nm gebracht. Unter stetigem Homogenisieren wird dann wässriger Phosphatpuffer zugesetzt und solange weiter homogenisiert, bis eine leichtviskose, homogene Emulsion entsteht. Der pH-Wert der Emulsion wird erforderlichenfalls mit herkömmlichen Mitteln auf etwa pH 6,5 bis 7,5 eingestellt.

10

Ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat wird vorzugsweise in eine kosmetische oder pharmazeutische Trägermatrix eingearbeitet, besonders bevorzugt in einer Einsatzkonzentration von 1,0 bis 5,0 Gew.-%. Bei der Trägermatrix kann es sich um Gelformulierungen, Cremeformulierungen (O/W- und W/O-Emulsionen), Lotionen, Maskenanwendungen etc. handeln.

15

Ein Verfahren zur Formulierung eines Kombinationspräparates gemäß der vorliegenden Erfindung in Form eines Gels ist in folgender Weise zu beschreiben: unter leichtem Röhren werden ein Verdicker, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 3,0 Gew.-%, und ein nichtionischer Emulgator, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 15,0 Gew.-%, und bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform ein Co-Emulgator in Wasser vollständig gelöst. In diese Matrix wird bei maximal 30°C eine der oben beschriebenen Ausführungsformen des erfindungsgemäßigen Kombinationspräparates, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 5,0 Gew.-%, homogen eingerührt. Abschließend wird ein Konservierungsmittel, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.-%, zugesetzt und im weiteren homogen eingerührt. Das Gel zeigt klare bis trübe Erscheinungsform. Die Viskosität variiert in Abhängigkeit von Art und Einsatzkonzentration des verwendeten Verdickers. Der pH-Wert des Gels wird erforderlichenfalls mit herkömmlichen Mitteln auf etwa 5,5 bis 6,5 eingestellt.

Vorzugsweise werden membranbildende Lipide und wenigstens zwei Wirkstoffe, die aus wenigstens zwei der Gruppen (a) Antikoagulantien, (b) Vasoprotektiva und (c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt sind, sowie in einer besonders bevorzugten Ausführungsform weiterhin wenigstens ein Thermorezeptor-Agonist, zur Herstellung eines Kosmetikums oder Arzneimittels für die Prophylaxe und/oder die Behandlung von Hämatomen, vorzugsweise von Hämatomen des unteren Augenlids, und/oder von Venenleiden verwendet.

35

Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten der vorliegenden Erfindung werden aus den folgenden Beispielen und der dazugehörigen Figur deutlich.

Beispiel 1

- 5 Ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat wird nach dem oben genannten Verfahren hergestellt und umfaßt folgende Bestandteile:

16,0 Gew.-%	Ethanol, unvergällt (Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, DE)
10,0 Gew.-%	Phospholipide (Lecithin/PL 80)
10 5,0 Gew.-%	Aescin (Synopharm GmbH, D-22885 Barsbüttel)
2,0 Gew.-%	Fucoidan (Algenextrakt hochrein, Kraeber GmbH & Co, D-25474 Ellerbek)
1,0 Gew.-%	Koffein
0,5 Gew-%	Kaliumdihydrogenphosphat
ad 100 Gew.-%	Wasser

15

Zunächst wurden Fucoidan und Koffein bei 40°C unter Erhalt einer klaren, schwach gelblichen Lösung vollständig in Wasser gelöst. Gleichzeitig wurde in einer klaren, braunen ethanolischen Lecithinlösung das Aescin bei einer Temperatur von maximal 50°C vollständig aufgelöst. Der Puffer wurde hergestellt, indem Kaliumdihydrogenphosphat unter Rühren in Wasser vollständig gelöst wurde. Der pH-Wert dieser Lösung wurde mit NaOH-Lösung auf 11,0 bis 12,0 eingestellt. Unter Turraxieren (= Homogenisieren unter Verwendung eines Turrax-Homogenisators bei 10.000 U/min) wurde nun die ethanolische Lecithin-/Aescin-Lösung langsam der wässrigen Fucoidan-/Koffein-Lösung zugesetzt und im Anschluß durch ein 200 nm Polycarbonatfilter extrudiert. Unter stetigem Homogenisieren wurde abschließend der Phosphatpuffer zugesetzt und solange weiter homogenisiert, bis eine beige, leichtviskose, homogene Emulsion entstand. Der pH-Wert der Emulsion betrug 6,7. Die Vesikelgröße, ausgedrückt als Durchmesser der Liposomen-Hohlkugeln, wurde mit einem Zetamaster S der Fa. Malvern Instruments, UK nach dem Verfahren der Photonen-Korrelations-Spektroskopie (PCS) mit 152 nm bestimmt. Wurde der angestrebte pH-Wert nicht unmittelbar erreicht, so konnte erforderlichenfalls mit NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 6,5 bis 7,5 eingestellt werden.

Beispiel 2

Das erfindungsgemäß Kombinationspräparat nach Beispiel 1 wurde in einer Einsatzkonzentration von 5,0 Gew.-% in eine Gelformulierung eingearbeitet. Erfindungsgemäß geeignet sind beispielsweise Einsatzkonzentration von 1,0 bis 5,0 Gew.-%. Das Gel ist nur ein Beispiel für eine erfindungsgemäß geeignete kosmetische oder pharmazeutische Trägermatrix.

Die Formulierung nach Beispiel 2 umfaßt folgende Bestandteile:

1,5 Gew.-%	Verdicker (Acritamer®; Fa. R.I.T.A. ,USA)
5 4,4 Gew.-%	NaOH-Lösung 10%
5,0 Gew.-%	Emulgator (Ritabate®; Fa. R.I.T.A. ,USA)
5,0 Gew.-%	erfindungsgemäßes Kombinationspräparat nach Beispiel 1
0,2 Gew.-%	Konservierungsmittel (Euxyl K 400®, Fa. Schülke & Mayr, DE)
ad 100 Gew.-%	Wasser

10 Zunächst wurde der Verdicker unter Rühren bei Raumtemperatur vollständig in Wasser zu einem trüben, hochviskosen Gel gelöst. Im Anschluß wurde der pH-Wert dieses Gels mit 10%iger NaOH-Lösung von etwa 3,3 auf 5,8 angehoben. Daraus resultierte ein klares, schnittfestes Gel. Nacheinander wurden nun der Emulgator, das erfindungsgemäße Kombinationspräparat und 15 das Konservierungsmittel bei maximal 30°C in die Gelmatrix eingerührt und weitere 20 Minuten nachgerührt. Das erhaltene trübe, leicht gelbliche Gel war von schnittfester Konsistenz und hatte einen pH-Wert von 5,8. Wurde der angestrebte pH-Wert nicht unmittelbar erreicht, so konnte er erforderlichenfalls durch Zugabe von NaOH-Lösung auf einen Wert von 5,6 bis 6,0 eingestellt werden. Das Ergebnis der Anwendung einer Zubereitung des erfindungsgemäßigen Kombinati- 20 onspräparates nach Beispiel 2 ist in Figur 1 wiedergegeben.

Figur 1 zeigt das Ergebnis der Anwendung einer Zubereitung des erfindungsgemäßigen Kombinationspräparates nach Beispiel 2.

Ein gemäß Beispiel 2 hergestelltes Kombinationspräparat wurde 8 Probanden mit Hämatomen im unteren Augenlid ("Ringe unter den Augen") 1 mal täglich in einer Menge von jeweils 0,1 Gramm aufgetragen. Die Färbung der behandelten Hautpartie wurde vor und während der Behandlung mit einem Chromameter CR-300 (Fa. Minolta, Japan) gemessen. In Figur 1 sind die Durchschnittswerte der Färbungen aller Probanden gegen die Behandlungszeit in Tagen dar- 30 gestellt. Der L*-Wert repräsentiert im Farbraum nach dem L*a*b*-Farbsystem die z-Koordinate und spiegelt den Helligkeitswert der zu messenden Oberfläche wider. Schwarz ist dabei ei- nem L*-Wert von 0 und Weiß einem L*-Wert von 100 zuzuordnen. Aus Figur 1 wird der aufhel- lende Effekt infolge der positiven Wirkung des erfindungsgemäßigen Kombinationspräparates auf ein Hämatom des unteren Augenlids deutlich. Über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen 35 ist eine erhebliche Aufhellung des unteren Augenlids feststellbar, wobei die Aufhellung inner-

halb von 8 Tagen ab Behandlungsbeginn am stärksten ist und anschließend langsamer voranschreitet.

Patentansprüche

1. Kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen, die aus wenigstens zwei der Gruppen

 - Antikoagulantien,
 - Vasoprotektiva und
 - mikrozirkulationsfördernde Stoffe

ausgewählt sind.

10

2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und Vasoprotektiva (b) ausgewählt sind.

15

3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind.

20

4. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind.

25

5. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a), Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind.

30

6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem vesikulär ist.

7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die membranbildenden Lipide die Gruppen der Phospholipide, Ceramide und Diacylglykoside und Gemische davon umfassen.

35

8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die membranbildenden Lipide wenigstens 70 Gew.-% Phosphatidylcholin, vorzugsweise etwa 80 – 90 Gew.-% Phosphatidylcholin enthalten.

9. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Antikoagulantien unter Heparinen, Fucoidanen, Hirudinen, Pentapeptiden, Cumarin-Derivaten und Gemischen davon ausgewählt sind.

5

10. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als Antikoagulans Fucoidan enthält, vorzugsweise niedermolekulares Fucoidan, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,1 - 10 Gew.-%.

10

11. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Vasoprotektiva unter Aescin, Rutin, Diosmin, Ruscogenin und Gemischen davon ausgewählt sind.



15

12. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es als Vasoprotektivum Aescin enthält, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 - 7 Gew.-%.

20

13. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrozirkulationsfördernden Stoffe unter Koffein, Naftidrofuryl, Pentoxyfyllin, Buflomedil, Ginkgowirkstoffen und Gemischen davon ausgewählt sind.



14. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es als mikrozirkulationsfördernden Stoff Koffein enthält, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 - 2 Gew.-%.

30

15. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 5 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es Aescin, vorzugsweise in einer Menge von 4,0 bis 6,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 5,0 Gew.-%, niedermolekulares Fucoidan, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 3,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 2,0 Gew.-%, und Koffein, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 1,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,0 Gew.-% enthält.

16. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem weiterhin Linolsäure in stabilisierter Form, vorzugsweise in einer Menge von 2,5 – 4,5 Gew.-% enthält.

17. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet,
daß es weiterhin wenigstens einen Thermorezeptor-Agonisten enthält der aus der Gruppe
ausgewählt ist, die natürliches oder synthetisches Capsaicin, bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.-%
5 und Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Nicotinsäureester oder Gemische davon, bevorzugt
in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 3
Gew.-%, umfaßt.
18. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet,
10 daß es weiterhin 10 - 25 Gew.-% Ethanol enthält.
19. Verwendung von membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen, die aus
wenigstens zwei der Gruppen a) Antikoagulantien, b) Vasoprotektiva und c)
mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt sind, zur Herstellung eines Kosmetikums
oder Arzneimittels für die Prophylaxe und/oder die Behandlung von Hämatomen,
vorzugsweise von Hämatomen des unteren Augenlids, und/oder von Venenleiden.
15

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen. Zur Bereitstellung eines Präparates, dessen Wirkungen möglichst den ganzen Symptomenkomplex abdeckt, der mit Gefäßwandinsuffizienz einhergeht, sind die wenigstens zwei Wirkstoffe aus wenigstens zwei der Gruppen (a) Antikoagulantien, (b) Vasoprotektiva und (c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt.

Figur 1

